



P

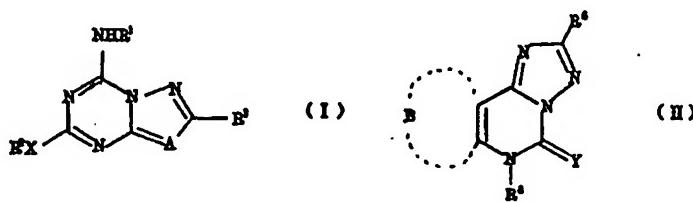
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 A61K 31/53, 31/505 // C07D 487/04		A1	(11) 国際公開番号 WO 95/03806
			(12) 国際公開日 1995年2月9日 (09.02.1995)
(21) 国際出願番号 PCT/JP94/01196			
(22) 国際出願日 1994年7月20日 (20. 07. 94)			
(30) 优先権データ 特願平5/184295 1993年7月27日 (27. 07. 93) JP			(31) 指定国 AU, CA, JP, KR, NO, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 協和興酵工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) [JP/JP] 〒100 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo, (JP)			添付公開書類 国際調査報告書
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 鈴木文夫 (SUZUKI, Fumio) [JP/JP] 〒411 静岡県三島市富士見台18-4 Shizuoka, (JP) 島田純一 (SHIMADA, Junichi) [JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡清水町伏見270-1 Shizuoka, (JP) 小池信明 (KOIKE, Nobuaki) [JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町納米屋355-9 Shizuoka, (JP) 市川後司 (ICHIKAWA, Shunji) [JP/JP] 〒419-01 静岡県田方郡函南町肥田825 Shizuoka, (JP) 中村謙治 (NAKAMURA, Joji) [JP/JP] 〒411 静岡県駿東郡長泉町竹原260-1 Shizuoka, (JP) 神田知之 (KANDA, Tomoyuki) [JP/GB] W13 8DR, ロンドン イーリング, クライブドン ヨート, アッシュダウン2 London, (GB)			

(54) Title : REMEDY FOR PARKINSON'S DISEASE

(54) 発明の名称 パーキンソン氏病治療剤

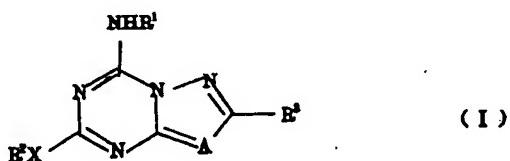


(57) Abstract

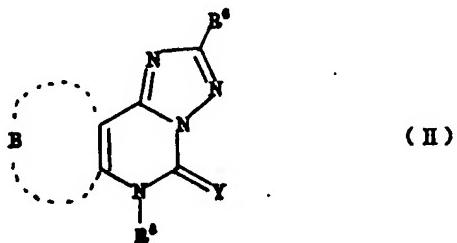
A remedy for Parkinson's disease, which contains a polycyclic compound represented by general formula (I) or (II), or a pharmacologically acceptable salt thereof as the active ingredient. In formula (I) R¹ represents hydrogen, lower alkyl or lower alkanoyl; R² represents hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, cycloalkyl, aryl, aralkyl or heterocycle; R³ represents heterocycle; X represents a single bond, O, S, S(O), S(O)₂ or NR⁴, wherein R⁴ represents hydrogen, lower alkyl, etc.; and A represents N or CR⁵, wherein R⁵ represents hydrogen or lower alkyl. In formula (II) R⁶ represents aryl or heterocycle; Y represents O, S or NR⁷, wherein R⁷ represents hydrogen or lower alkyl; R⁸ represents hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, cycloalkyl, aryl, aralkyl or heterocycle; and B represents together with the two neighboring groups a mono- or bicyclic carbon or hetero ring.

(57) 要約

本発明は、式(I)



(式中、B' は水素、低級アルキルまたは低級アルカノイルを表わし、B'' は水素、低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、アリール、アラルキルまたは複素環を表わし、B' は複素環を表わし、X は単結合、O、S、S(O)、S(O)₂ または N R⁴ (式中、R⁴ は水素または低級アルキルなどを表わす) を表わし、A は N または C B' (式中、B' は水素または低級アルキルを表わす) を表わす) または式(II)



(式中、B' はアリールまたは複素環を表わし、Y は O、S または N R⁴ (B' は水素、低級アルキルを表わす) を表わし、B'' は水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキルまたは複素環を表わし、B は隣接する 2 個の炭素原子と共に単環性もしくは 2 環性複素環または複素環を形成する) で表される多環式化合物またはそれらの薬理的に許容される塩を有効成分とするペーキンソン氏病治療剤である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	DK	デンマーク	L1	リヒテンシュタイン	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	EE	エストニア	LK	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
BB	バルバドス	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スードン
BE	ベルギー	FR	フランス	LV	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BF	ブルキナ・ファソ	GA	ガボン	LT	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BG	ブルガリア	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BJ	ベナン	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BR	ブラジル	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SZ	スワジランド
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャード
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CF	中央アフリカ共和国	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CG	コンゴー	IT	イタリー	MW	マラウイ	TT	トリニダード・トバゴ
CH	スイス	JP	日本	MX	メキシコ	UA	ウクライナ
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NE	ニジェール	UG	ウガンダ
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NL	オランダ	US	米国
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CZ	チェコ共和国	KR	大韓民国	NZ	ニュージーランド	VN	ヴィエトナム
DE	ドイツ	KZ	カザフスタン	PL	ポーランド		

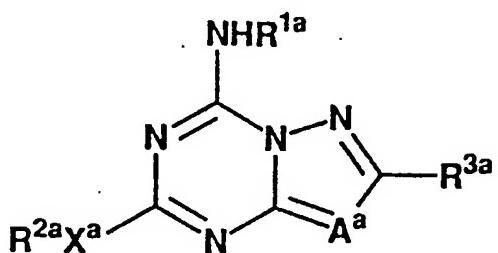
明細書
パーキンソン氏病治療剤

技術分野

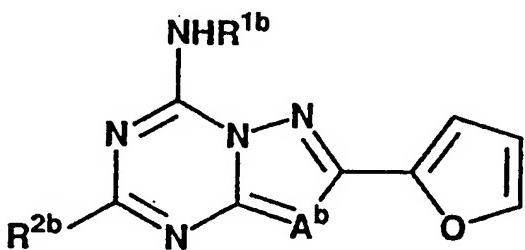
本発明は、パーキンソン氏病治療剤に関する。

背景技術

本発明中の化合物(I) (後述) に関する。



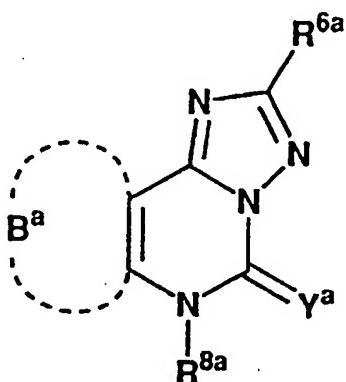
[式中、 R^{1a} は水素、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは低級アルカノイルを表わし、 R^{2a} は水素、低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のフェニル、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環を表わし、 R^{3a} は置換もしくは非置換の5員環性複素環を表わし、 X^a は、O、S、S(O)、S(O)₂またはNR^{1a}(式中、R^{1a}は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表わすか、R^{2a}とNR^{1a}が一緒になって、4～6員環の置換もしくは非置換の飽和複素環を形成する)を表わし、A^aはNもしくはCR^{5a}(式中、R^{5a}は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表わす)を表わす] 及び



[式中、 R^{1b} は水素、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは低級アルカノイルを表わし、 R^{2b} は置換もしくは非置換の低級アルキル、低級アルケニル、低級

アルキニル、置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換の5員環あるいは6員環性複素環を表わし、A^bはNまたはCR^{5b}（式中、R^{5b}は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表わす）を表わす]で表される化合物が選択的アデノシンA₂拮抗作用を有することが知られている（特開平5-97855号公報及びヨーロッパ特許515107号公報）。

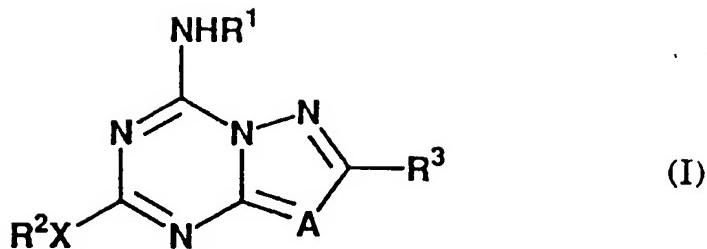
また、化合物（II）（後述）に関連して、



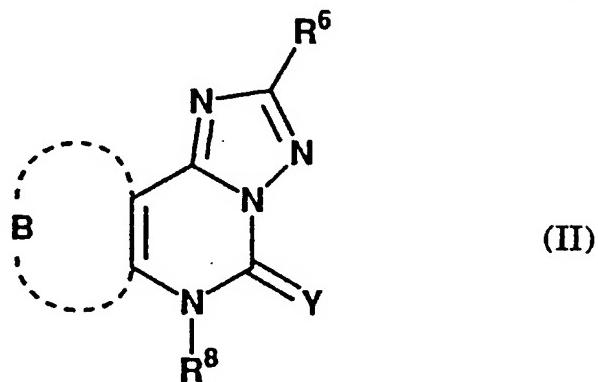
[式中、R^{6a}は置換もしくは非置換のフェニルまたは置換もしくは非置換の複素環を表わし、Y^aはO、SまたはNR^{7a}（R^{7a}は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表わす）を表わし、R^{8a}は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、低級アルケニル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表わし、B^aは隣接する2個の炭素原子と共に置換もしくは非置換の飽和あるいは不飽和の単環性もしくは2員性炭素環または複素環を形成する]で表される化合物がアデノシンA₂拮抗作用を有し、抗痙攣作用及び気管拡張作用を示すことが知られている〔特開昭61-165386号公報、特開昭62-135475号公報、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（J. Med. Chem.）、31巻、1014頁、1988年〕。

発明の開示

本発明は、式（I）



[式中、R¹は水素、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルカノイルを表わし、R²は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環を表わし、R³は置換もしくは非置換の複素環を表わし、Xは単結合、O、S、S(O)、S(O)₂またはNR⁴（式中、R⁴は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表わすか、R²とNR⁴が一緒になって、4～6員環の置換もしくは非置換の飽和複素環を形成する）を表わし、AはNまたはCR⁵（式中、R⁵は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表わす）を表わす] または式 (II)



[式中、R⁶は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環を表わし、YはO、SまたはNR⁷（R⁷は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表わす）を表わし、R⁸は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、

置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環を表わし、Bは隣接する2個の炭素原子と共に置換もしくは非置換の一部飽和あるいは不飽和の単環性もしくは2環性炭素環または複素環を形成する]で表される多環式化合物またはそれらの薬理的に許容される塩を有効成分とするパーキンソン氏病治療剤に関する。

以下、式(I)及び式(II)で表される化合物をそれぞれ化合物(I)及び化合物(II)という。他の式番号の化合物についても同様である。

式(I)及び式(II)の各基の定義において、低級アルキルは、直鎖または分岐状の炭素数1～6の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等を表わし、低級アルカノイルは、直鎖または分岐状の炭素数1～7の、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ビバロイル、ヘキサノイル等を表わし、低級アルケニルは、直鎖または分岐状の炭素数2～6の、例えばビニル、1-メチルビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、1,3-ブタジエニル、1-ペンテニル、4-ペンテニル、1-ヘキセニル、1,4-ヘキサジエニル、5-ヘキセニル等を表わし、低級アルキニルは、直鎖または分岐状の炭素数2～4の、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル等を表わし、シクロアルキルとしては、炭素数3～8の、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等のシクロアルキル基、炭素数7～12の、例えばノルボルニル等のビシクロアルキル基あるいは炭素数7～12のトリシクロアルキル基等があげられる。アリールとしては、フェニル、ナフチル、インデニル、アントリル等があげられ、アラルキルとしては、炭素数7～15の、例えばベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、2-フェニルプロピル、ジフェニルメチル等があげられる。複素環としては、フリル、チエニル、ピロリル、ピラニル、チオピラニル、ピリ

ジル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリミジル、トリアジニル、インドリル、キノリル、ブリニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル等があげられる。4～6員環の飽和複素環としては、アゼチジノ、ピロリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ等があげられ、一部飽和あるいは不飽和の単環性もしくは2環性炭素環としては、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、1,4-ジヒドロナフタレン等があげられ、一部飽和あるいは不飽和の単環性もしくは2環性複素環としては、ピペリディン、テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン、イソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、フラン、チオフェン、ピロール、ピラン、チオピラン、ジチイン、ピリミジン、イミダゾール、ベンゾイミダゾール等があげられる。

低級アルキル、低級アルカノイル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、複素環、4～6員環の飽和複素環及び一部飽和あるいは不飽和の単環性もしくは2環性炭素環または複素環の置換基としては、同一または異なって置換数1～3の、例えば低級アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニル、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ハロゲノアリールオキシ、ハロゲノアラルキルオキシ、カルボキシ、カルバモイル、低級アルカノイル、アロイル、アリール、ハロゲン、ニトロ、アミノ、シアノ、トリフルオロメチル、置換もしくは非置換のアラルキル等があげられる。低級アルキル及びヒドロキシ低級アルキル、ハロゲノ低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルチオ、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルホニルの低級アルキル部分は、前記低級アルキルの定義と同じであり、アリール及びアリールオキシ、ハロゲノアリールオキシ、アロイルのアリール部分は、前記アリールの定義と同じであり、アラルキル及びアラルキルオキシ、ハロゲノアラルキルオキシのアラルキル部分は前記アラルキルの定義と同じであり、低級アルカノイルは、前記低級アラカノイルの定義と同じであり、ハロゲン及びハロゲノ低級アルキル、ハロゲノアリールオキシ、ハロゲノアラルキルオキシのハロゲン部分は、フッ素、

塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。置換アラルキルの置換基としては、低級アルキル、ヒドロキシ、ハロゲン等があげられ、低級アルキル及びハロゲンは、それぞれ前記低級アルキル及び前記ハロゲンの定義と同じである。

化合物(I)及び化合物(II)の薬理的に許容される塩は、薬理的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。

化合物(I)及び化合物(II)の薬理的に許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩等の有機酸塩があげられ、薬理的に許容される金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩のほか、アルミニウム塩、亜鉛塩もあげられ、アンモニウム塩としては、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩、薬理的に許容されるアミノ酸付加塩としては、リジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩があげられる。

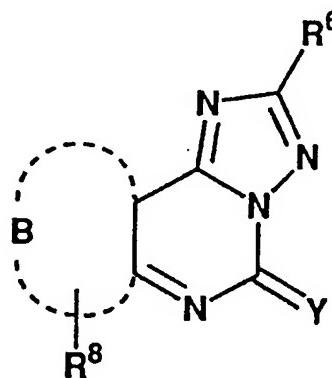
化合物(I)及び化合物(II)は、新規化合物を含め、前記刊行物に開示された方法あるいはそれに準じて製造することができる。製造法における目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。

化合物(I)または化合物(II)の塩を取得したいとき、化合物(I)または化合物(II)が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加え塩を形成させればよい。

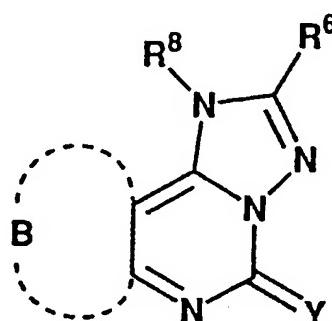
また、化合物(I)、化合物(II)及びそれらの薬理的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明の治療剤として用いることができる。

なお、化合物(I)及び化合物(II)の中には光学異性体が存在し得るものもあるが、全ての可能な立体異性体及びそれらの混合物も本発明の治療剤として用

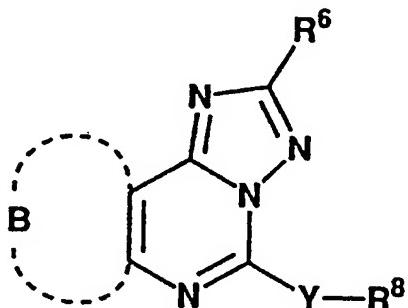
いることができる。また、化合物(II)に関しては、以下に示す式(IIb)、式(IIc)及び式(IId)で表わされる異性体が存在し得るが、これら全ての異性体も本発明の治療剤として用いることができる。



(IIb)



(IIc)

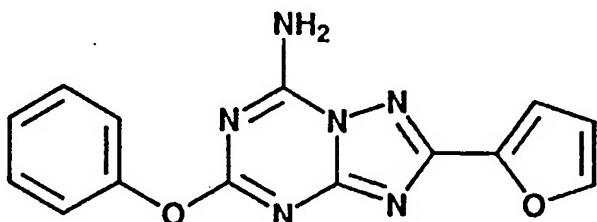


(IId)

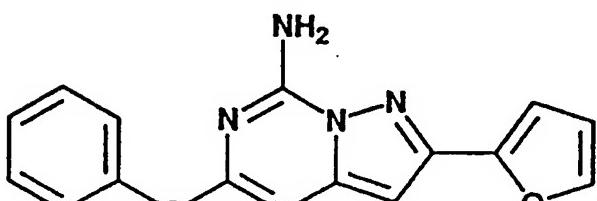
(式中、R⁶、R⁸、Y及びBは前記と同義である)

化合物(I)及び化合物(II)の具体例を第1表に示す。

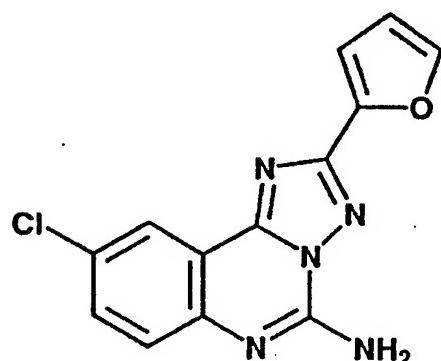
第 1 表



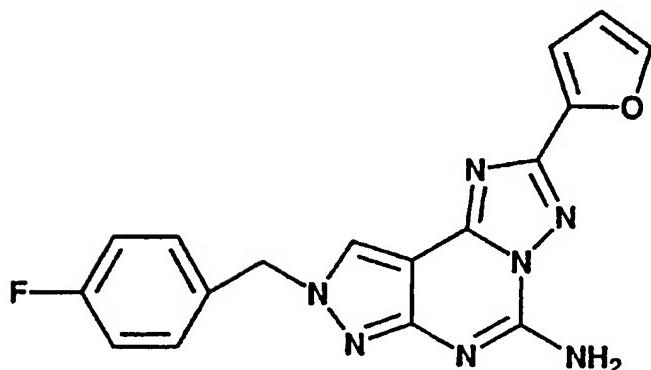
(化合物 1)



(化合物 2)



(化合物 3)



(化合物 4)

化合物1：7-アミノ-2-(2-フリル)-5-フェノキシ [1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]-1,3,5-トリアジン(特開平5-97855号公報、実施例1の化合物)

融点：250.7~251.7 °C

元素分析値：C₁₄H₁₀N₆O₂

理論値(%)：C 57.14, H 3.43, N 28.56

実測値(%)：C 56.89, H 3.36, N 28.35

NMR(DMSO-d₆) δ(ppm)：9.00(2H, brs), 7.92(1H, d, J=1.5Hz), 7.49~7.43(2H, m), 7.28~7.23(3H, m), 7.12(1H, d, J=3.0Hz), 6.70(1H, dd, J=1.5, 3.0Hz)

化合物2：7-アミノ-2-(2-フリル)-5-フェノキシピラゾロ[2,3-a]-1,3,5-トリアジン(特開平5-97855号公報、実施例119の化合物)

融点：274.1~276.2 °C

元素分析値：C₁₅H₁₁N₅O₂ · 1/4H₂O

理論値(%)：C 60.50, H 3.89, N 23.52

実測値(%)：C 60.69, H 3.54, N 23.61

IR(KBr) ν max(cm⁻¹)：1664, 1603, 1552

NMR(DMSO-d₆) δ(ppm)：8.82(1H, brs), 8.46(1H, brs), 7.84(1H, d, J=1.0Hz), 7.47~7.41(2H, m), 7.28~7.21(3H, m), 7.00(1H, d, J=3.0Hz), 6.66(1H, dd, J=1.0, 3.0Hz), 6.43(1H, s)

化合物3：5-アミノ-9-クロロ-2-(2-フリル)-1,2,4-トリアゾロ[1,5-c]キナゾリン(特開昭61-165386号公報、実施例33の化合物)

融点：257~259 °C

元素分析値：C₁₃H₈CIN₅O · 0.4(CH₃)₂NCHO

理論値(%)：C 54.16, H 3.46, N 24.02

実測値(%)：C 53.90, H 3.31, N 24.09

IR(KBr) ν max(cm⁻¹)：1682, 1614, 1589, 1555, 1528, 1480

NMR(DMSO-d₆) δ(ppm)：8.17(1H, d, J=2.5Hz), 8.02(2H, brs), 7.99~7.98(1H, m), 7.71(1H, dd, J=2.5, 8.7Hz), 7.57(1H, d, J=8.7Hz), 7.28(1H, d, J=3.5Hz), 6.76(1H,

dd, $J=2.5, 3.5\text{Hz}$)

^{13}C NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 155.6, 150.8, 145.2, 144.9, 143.7, 132.2, 126.9, 126.8, 122.1, 114.1, 112.3, 112.1

化合物4 : 5-アミノ-8-(4-フルオロベンジル)-2-(2-フリル)ピラゾロ[4,3-e]-1,2,4-トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン(ヨーロピアン・ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(Eur. J. Med. Chem.)、28巻、569頁、1993年の化合物18f)

融点 : 276.1~277.8 °C

FAB-MS(M/Z) : 350(M⁺+H)

IR(KBr) ν_{max} (cm⁻¹) : 1689, 1680, 1621, 1528, 1515, 1225

NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 8.75(1H, s), 7.94(1H, d, $J=0.7\text{Hz}$), 7.64(2H, s), 7.43~7.38(2H, m), 7.23~7.16(3H, m), 6.74~6.73(1H, m), 5.49(2H, s)

次に、化合物(I)及び化合物(II)の薬理作用について試験例で説明する。

試験例1 マウスパーキンソン氏病モデルの自発運動量に対する作用

1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(MPTP)がヒトでパーキンソン氏病の症状を示すことから〔サイエンス(Science)、219巻、979頁、1983年〕、マウスにおいてもMPTP投与による実験的パーキンソン氏病モデルが作成された〔サイエンス(Science)、224巻、1451頁、1984年〕。従って、以下のMPTP投与によるマウス実験的パーキンソン氏病モデルに有効な化合物は、パーキンソン氏病治療効果を持つと期待される。

7週齢の雄性C57BL/6マウス(体重20~24g、日本SLC)を1群8匹用いて実験を行った。MPTP(RBI社製)を生理食塩液(大塚製薬社製)に溶解し、30mg/kgを1日1回5日間連続してマウス腹腔内に投与した。試験化合物は、Tween 80 [ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート]を添加した後、注射用蒸留水(大塚製薬社製)で懸濁液として用いた。また、L-ドーパ(L-DOPA; 協和発酵工業社製)は0.3%CMC(カルボキシメチルセルロースナトリウム)懸濁液として用いた。MPTP最終投与30分後に、試験化合物を含む

懸濁液または試験化合物を含まない懸濁液 [Tween 80を添加した注射用蒸留水(大塚製薬社製); 対照] をそれぞれ経口投与(マウス体重10g当たり0.1ml)し、試験化合物投与30分後から30分間、マウスの自発運動量を1匹ずつオートマックス-II(Columbus社製)により測定した。効果の判定は対照群と試験化合物投与群の値を比較した。有意差検定はウィリアムズーウィルコクソンの検定法(Williams-Wilcoxon test)により検定した。

結果を第2表に示した。

第 2 表

投与群の名称	投与内容	試験化合物の投与量 (mg/kg)	自発運動量 (カウンタ数; 平均±S.E.M.)
正常対照群	MPTP非投与	—	1984±122.3
	+ 試験化合物非投与	—	
MPTP投与群	MPTP投与	—	41±14.3 **
	+ 試験化合物非投与	—	
化合物1	MPTP投与	10	785±87.3 **
	+ 化合物1投与	—	
正常対照群	MPTP非投与	—	1875±77.7
	+ 試験化合物非投与	—	
MPTP投与群	MPTP投与	—	207±85.5 **
	+ 試験化合物非投与	—	
L-ドーパ	MPTP投与 + L-ドーパ投与	300	561±271.01 ¹⁾

##; p<0.01(正常対照群との比較)

**; p<0.01(MPTP投与群との比較)

1); MPTP投与群と比較して有意差なし

試験例2 ハロペリドール誘発カタレプシーに対する作用

5週齢の雄性ddYマウス(体重22~24g, 日本SLC)を1群5匹用いて実験を行った。ハロペリドール(Janssen社製)を0.3%CMCに懸濁し、1.0mg/kgをマウス

腹腔内に投与した。試験化合物は、0.3% CMC懸濁液として、またはTween 80を添加した後注射用蒸留水(大塚製薬社製)で懸濁液として用いた。また、L-ドーパ(L-DOPA; 協和発酵工業社製)及び塩酸ベンセラジド(benserazide HCl; 協和発酵工業社製)は0.3% CMC懸濁液として用いた。ハロペリドール腹腔内投与1時間後に試験化合物を含む懸濁液または試験化合物を含まない懸濁液[Tween 80を添加した注射用蒸留水(大塚製薬社製); 対照]をそれぞれ経口投与(マウス体重10g当たり0.1ml)し、試験化合物投与1時間後に、1匹ずつ、高さ4.5cm、幅1.0cmの台にマウスの両前肢のみ、両後肢のみを順次懸け、カタレプシーを測定した。試験化合物は全て10mg/kg経口投与し、また、対照薬はL-ドーパ100mg/kgおよびベンセラジド25mg/kg併用とし腹腔内投与した。カタレプシースコアと判定基準を下記に示す。

スコア カタレプシーの持続時間

0 : 前肢を懸けた場合、後肢を懸けた場合共に、台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒未満

1 : 前肢を台に懸けたままその姿勢を5秒以上、10秒未満保ち、後肢は持続時間が5秒未満

2 : 前肢を台に懸けたままその姿勢を10秒以上保ち、後肢は持続時間が5秒未満

3 : 前肢、後肢共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒以上、10秒未満

前肢を台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒未満かつ後肢の持続時間が5秒以上

4 : 前肢を台に懸けたままその姿勢を10秒以上保ち、後肢は持続時間が5秒以上、10秒未満

前肢を台に懸けたままその姿勢を5秒以上、10秒未満保ち、後肢は持続時間が10秒以上

5 : 前肢、後肢共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が10秒以上

効果の判定は1群5匹のカタレプシースコアを合計し判定した(満点25点)。

合計スコアが20点以下になった場合を作用ありと判定した。カタレプシー緩解反応動物数は、5例中のカタレプシースコアが4点以下となった例数を示した。カタレプシー緩解率は、対照群の合計スコアに対する試験化合物投与群の合計スコアの減少率として示した。また、試験化合物の50%有効投与量(ED_{50})を求める場合には、各用量群10匹を用いて、カタレプシースコアが3以下の個体を作りと判定した。各用量群のカタレプシー緩解作用匹数から50%有効投与量をprobit法により算出した。

結果を第3表に示した。

第3表

化合物 番号	スコア 合計	緩解反応 動物数	緩解率 (%)	ED_{50} (mg/kg)
0.3% Tween 80(対照)	25	0	0	
L-ドーパ + ベンセラジド	18	4	28	107.5
1	5	5	80	1.3
2	17	4	32	
3	13	4	48	
4	12	3	52	

試験例3 6-ヒドロキシドパミン(6-OHDA)誘発片側黒質一線条体ドパミン神經破壊ラットに及ぼす作用

齧歯類は、6-OHDAにより片側黒質一線条体を破壊すると破壊側の線条体のドパミン受容体の感受性が亢進し、これにドパミン作用増強物質の投与を行うと破壊側とは逆側に回転行動を起こす [アクタ・フィジオロジカ・スカンジナヴィア (Acta Physiol. Scand.)、367巻、69頁、1971年]。この動物モデルは、長い間パーキンソン氏病の優れた実験モデルとして位置づけられており、パーキンソン氏病治療薬の探索に用いられてきた [ニューロロジー・アンド・ニューロバイオロジー (Neurol. Neurobiol.)、33巻、1頁、1987年]。

雄性Sprague-Dawleyラット(体重200～240g、日本SLC)に、ノルアドレナリンニューロンを保護する目的で、手術30分前にデシプラミン塩酸塩(desipramine

hydrochloride ; シグマ社製；蒸留水に溶解) 25mg/kg を腹腔内投与した。ペントバルビタールナトリウム(sodium pentobarbital ; 大日本製薬社製) 麻酔(30 mg/kg, i.p.)後、6-ヒドロキシドパミン臭化水素酸塩[6-hydroxydopamine (6-OHDA) hydrobromide ; シグマ社製] 8 μg を内側前脳束に注入して片側黒質一線条体神経を破壊した。6-OHDAは、0.05% L-アスコルビン酸(和光純薬社製)を含有する生理食塩水に2 μl となるように溶解し、3分かけて注入した。

術語10日以上経過した動物をプラスチックボウル(直径30cm)に静置後、アポモルヒネ(apomorphine ; サンド社製；生理食塩水に溶解) 0.1mg/kgを皮下投与し、投与後60分間に6-OHDA注入側とは逆方向に600回以上の回転行動を示す動物を選び出した。回転行動は、自動回転行動測定装置で計測を行い、180°回転した場合を1回と判定した。

試験化合物の懸濁液(0.3% CMC懸濁)経口投与(10mg/kg)30分後に、アポモルヒネ0.1mg/kgを皮下投与し、5分毎150分間回転行動を観察した。同一個体を用い、溶媒投与時と試験化合物投与時の総回転数を統計学的に比較検討した。ラットは、各々の実験の間、5日間休息させた。有意差検定は、Sign-Wilcoxonの検定により検定した。

結果を第4表に示した。

第4表

化合物番号	総回転数(カウント数; 平均±S.E.M.)	
	アポモルヒネ投与群	(試験化合物+アポモルヒネ)投与群
1	706 ± 59	1011 ± 139*

* : p<0.05

試験例4 急性毒性試験

体重20±1gのdd系雄マウスを1群3匹用い、試験化合物を経口で投与した。投与後7日目の死亡状況を観察し最小致死量(MLD)値を求めた。

化合物1及び化合物2のMLD値は>300mg/kgであり、毒性が弱く幅広い投与容量範囲で安全に用いることができる。

化合物(I)、化合物(II)またはそれらの薬理的に許容される塩は、抗パーキンソン氏病様作用を示し、パーキンソン氏病治療剤として有用である。

化合物(I)、化合物(II)またはそれらの薬理的に許容される塩は、そのままあるいは各種の製薬形態で使用することができる。本発明の製薬組成物は、活性成分として、有効な量の化合物(I)、化合物(II)またはそれらの薬理的に許容される塩を薬理的に許容される担体と均一に混合して製造できる。これらの製薬組成物は、経口的または注射による投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。

経口服用形態にある組成物の調製においては、何らかの有用な薬理的に許容される担体が使用できる。例えば懸濁剤及びシロップ剤の様な経口液体調製物は、水、シュークロース、ソルビトール、フラクトース等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ゴマ油、オリーブ油、大豆油等の油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類等を使用して製造できる。粉剤、丸剤、カプセル剤及び錠剤は、ラクトース、グルコース、シュークロース、マンニトール等の賦形剤、でん粉、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の表面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製造できる。錠剤及びカプセル剤は投与が容易であるという理由で、最も有用な単位経口投与剤である。錠剤やカプセル剤を製造する際には固体の製薬担体が用いられる。

また、注射剤は、蒸留水、塩溶液、グルコース溶液または塩水とグルコース溶液の混合物から成る担体を用いて調製することができる。この際、常法に従い適当な助剤を用いて、溶液、懸濁液または分散液として調製される。

化合物(I)、化合物(II)またはそれらの薬理的に許容される塩は、上記製薬形態で経口的にまたは注射剤として非経口的に投与することができ、その有効容量及び投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常1日当たり、1～50mg/kgを3～4回に分けて投与する。

以下に、実施例によって本発明の態様を説明する。

発明を実施するための最良の形態

実施例 1 錠剤

常法により次の組成からなる錠剤を作成した。

化合物1, 40 g、ラクトース286.8 g 及び馬鈴薯でんぶん60 gを混合し、ヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120 g を加えた。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とした。これにステアリン酸マグネシウム1.2 g を加えて混合し、径8 mmの杵をもった打錠機（菊水社製RT-15型）で打錠を行って、錠剤(1錠あたり活性成分20mg を含有する)を得た。

処方 化合物1	20 mg
ラクトース	143.4 mg
馬鈴薯でんぶん	30 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>0.6 mg</u>
	200 mg

実施例 2 細粒剤

常法により次の組成からなる細粒剤を作成した。

化合物2, 20g、ラクトース655 g 及びとうもろこしでんぶん 285g を混合し、ヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液 400g を加えた。この混合物を常法により練合し、造粒した後乾燥させて、細粒剤（細粒剤 1,000g あたり活性成分20gを含有する）を得た。

処方 化合物2	20 mg
ラクトース	655 mg
とうもろこしでんぶん	285 mg
<u>ヒドロキシプロピルセルロース</u>	<u>40 mg</u>
	1,000 mg

実施例 3 カプセル剤

常法により次の組成からなるカプセル剤を作成した。

化合物3、200g、アビセル995 g 及びステアリン酸マグネシウム5 g を常法により混合した。この混合物をカプセル充填機（ザナシ社製、LZ-64型）により、ハードカプセル4号（1カプセルあたり 120mg容量）に充填し、カプセル剤（1カプセルあたり活性成分 20mg を包含する）を得た。

処方 化合物3	20 mg
アビセル	99.5 mg
<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>0.5 mg</u>
	120 mg

実施例4 注射剤

常法により次の組成からなる注射剤を作成した。

化合物4、1 g を精製ダイズ油 100g に溶解し、精製卵黄レシチン12 g及び注射用グリセリン 25gを加えた。この混合物を常法により注射用蒸留水で 1,000ml として練合・乳化した。得られた分散液を 0.2 μm のディスポーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過後、ガラスバイアルに2 mlずつ無菌的に充填して、注射剤（1バイアルあたり活性成分 2 mgを包含する）を得た。

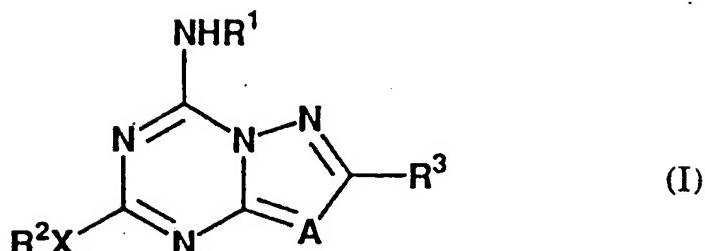
処方 化合物4	2 mg
精製ダイズ油	200 mg
精製卵黄レシチン	24 mg
注射用グリセリン	50 mg
<u>注射用蒸留水</u>	<u>1.72 ml</u>
	2.00 ml

産業上の利用可能性

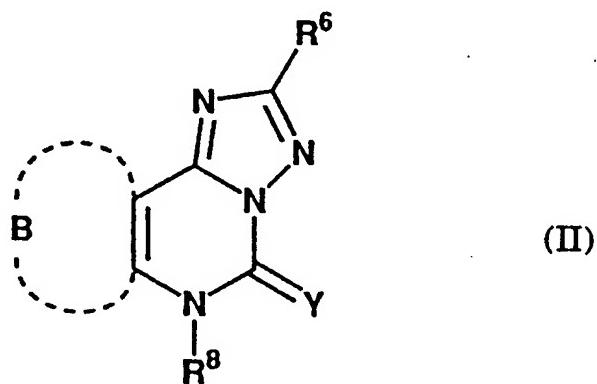
本発明によれば、優れたパーキンソン氏病治療剤を提供することができる。

請求の範囲

1. 式(I)



[式中、R¹は水素、置換もしくは非置換の低級アルキルまたは置換もしくは非置換の低級アルカノイルを表わし、R²は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環を表わし、R³は置換もしくは非置換の複素環を表わし、Xは単結合、O、S、S(O)、S(O)₂またはNR¹（式中、R¹は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表わすか、R²とNR¹が一緒になって、4～6員環の置換もしくは非置換の飽和複素環を形成する）を表わし、AはNまたはCR⁵（式中、R⁵は水素または置換もしくは非置換の低級アルキルを表わす）を表わす] または式(II)



[式中、R⁶は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環を表わし、YはO、SまたはNR⁷（R⁷は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキルまたは置換もしくは非置換のア

リールを表わす)を表わし、Rⁿは水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換の低級アルケニル、置換もしくは非置換の低級アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のアラルキルまたは置換もしくは非置換の複素環を表わし、Bは隣接する2個の炭素原子と共に置換もしくは非置換の一部飽和あるいは不飽和の単環性もしくは2環性炭素環または複素環を形成する]で表される多環式化合物またはそれらの薬理的に許容される塩を有効成分とするパーキンソン氏病治療剤。

2. 請求の範囲1記載の多環式化合物またはそれらの薬理的に許容される塩の有効量を投与することからなるパーキンソン氏病の治療方法。
3. パーキンソン氏病の治療に有用な薬理学的組成物の製造のための請求の範囲1記載の多環式化合物またはそれらの薬理的に許容される塩の使用。
4. パーキンソン氏病の治療のための請求の範囲1記載の多環式化合物またはそれらの薬理的に許容される塩の使用。
5. 薬理的に許容される担体と共に薬理的に許容される投与形態にある、有効量の請求の範囲1記載の多環式化合物またはそれらの薬理的に許容される塩からなるパーキンソン氏病の治療のための組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/01196

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ A61K31/53, 31/505//C07D487/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ A61K31/53, 31/505//C07D487/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, A, 61-165386 (CIBA-Geigy AG.), July 26, 1986 (26. 07. 86), (Family: none)	1, 3, 5
X	JP, A, 62-135475 (CIBA-Geigy AG.), June 18, 1987 (18. 06. 87), (Family: none)	1, 3, 5
X	JP, A, 1-500996 (CIBA-Geigy AG.), April 6, 1989 (06. 04. 89) & EP, A, 263071 & US, A, 4831013	1, 3, 5
X	JP, A, 5-97855 (Imperial Chemical Industry PLC), April 20, 1993 (20. 04. 93)	1, 3, 5

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

September 6, 1994 (06. 09. 94)

Date of mailing of the international search report

September 27, 1994 (27. 09. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/01196

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 2, 4
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 2 and 4 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP 94/01196

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. CL⁵ A 61 K 31/53, 31/505//C 07 D 487/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. CL⁵ A 61 K 31/53, 31/505//C 07 D 487/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, A, 61-165386 (チバーガイギー アクチエンゲゼル シャフト), 26. 7月. 1986 (26. 07. 86) (ファミリーなし)	1, 3, 5.
X	JP, A, 62-135475 (チバーガイギー アクチエンゲゼル シャフト), 18. 6月. 1987 (18. 06. 87) (ファミリーなし)	1, 3, 5.

 C欄の続きをにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「I」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日
 若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日
 の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と
 矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 06.09.94	国際調査報告の発送日 27.09.94
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 佐野 整博 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C(続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, A, 1-500996(チバーガイギー アクチエンゲゼル シヤフト), 6. 4月. 1989(06. 04. 89) &EP, A, 263071 & US, A, 4831013	1, 3, 5.
X	JP, A, 5-97855(インペリアル・ケミカル・インダストリ ー・ピーエルジー), 20. 4月. 1993(20. 04. 93)	1, 3, 5.

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見(第1ページの1の続き)

法第8条第3項(PCT第17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 2, 4 つまり、

人の身体の治療による処置方法である。

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見(第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

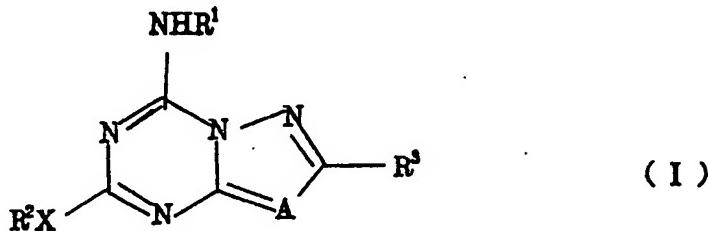
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

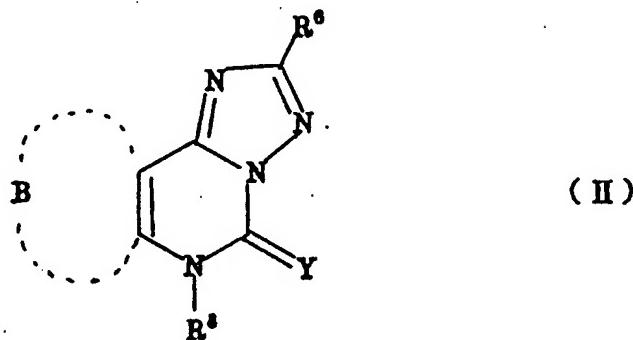
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

第Ⅲ類 要約(第1ページの5の続き)

本発明は、式(I)



(式中、R¹ は水素、低級アルキルまたは低級アルカノイルを表わし、R² は水素、低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、アリール、アラルキルまたは複素環を表わし、R³ は複素環を表わし、Xは単結合、O、S、S(O)、S(O)₂ またはNR⁴ (式中、R⁴ は水素または低級アルキルなどを表わす)を表わし、AはNまたはCR⁵ (式中、R⁵ は水素または低級アルキルを表わす)を表わす)または式(II)



(式中、R⁶ はアリールまたは複素環を表わし、YはO、S または NR⁷ (R⁷ は水素、低級アルキルを表わす)を表わし、R⁷ は水素、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、シクロアル

第Ⅲ種 要約(第1ページの5の続き)

キル、アリール、アラルキルまたは複素環を表わし、B.は隣接する2個の炭素原子と共に単環性もしくは2環性炭素環または複素環を形成する)で表される多環式化合物またはそれらの薬理的に許容される塩を有効成分とするパーキンソン氏病治療剤である。